

— 総説 —

歯科医療人にとっての新興・再興感染症

寺尾 豊

新潟大学大学院医歯学総合研究科 微生物感染症学分野

Emerging and Reemerging Infectious Diseases for Dental Professionals

Yutaka Terao

*Division of Microbiology and Infectious Diseases**Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

平成 28 年 4 月 7 日受付 平成 28 年 4 月 15 日受理

キーワード：新興・再興感染症，感染制御，院内感染，耐性菌

【はじめに】

21 世紀に入り 15 年が過ぎ、もはや歯科医療や歯学教育に必須なキーワードとして、「高齢化社会」と「グローバル化」を挙げることに異を唱える人はいないと思います¹⁾。本総説で採り上げる「新興・再興感染症」は、まさに高齢化社会とグローバル化の申し子とも呼べる存在になります。いくつかの新興・再興感染症は、医療後進国と称されるエリアに流行の起点を有しています。エボラ出血熱やジカ熱は、記憶にも新しいアフリカ大陸や南アメリカ大陸発の新興感染症です。一方で、新興・再興感染症の中には、我が国の歯科医療に密接な関わりを有する疾患も複数あります。このことは、先端的あるいは高度な医療技術と機器を有する日本の歯科医療従事者には意外であり、深い考察や認識の外にあった事項であろうと推察します。そうであるからこそ、現在の社会と歯科医療を取り巻く新興・再興感染症についての本稿を一読していただき、高齢化社会とグローバル化に対して適切な対応策を講じていただきたいと願っています。

2016 年 2 月 9 日、日本政府は「感染症対策基本計画」を閣議決定しました²⁾。当該計画には、新興・再興感染症に抗する重点事業が、縦の柱として 5 つ掲げられています。横方向に各事業を貫く重要項目は、「感染症を理解する医療人材」です。私たち歯科医療人も、市民にとって頼るべき医療人材の一翼と考えられ期待されていることは、十分に理解しておられると考えています。すなわち、直近のメディア報道でも国内の流行が散見された「梅毒」や「結核」は、来院する歯科医院でも院内感染防御の措置が講じられ続けており、患者は安心して観血処置も歯科医療従事者に委ねられると考えています。あるい

は、薬剤耐性菌が増加していても、各患者は自らが通院する主治医であれば、種々の耐性菌と抗菌薬に関する万全の知識を有し、処方される抗菌薬にも耐性菌対策が考慮されていると信じています。しかし、現実の歯科医療現場等では、100 % の新興・再興感染症対策が達成できてきたのでしょうか。そうであるならば、日本政府が「感染症対策基本計画」を今日に提唱する必要もなかったはずでです。新潟大学歯学雑誌を手にとられた皆さんには、どうぞこのまま読み進めていただき、見落としがちであった新興・再興感染症について、一緒に点検をしていただければと思います。

【新興・再興感染症とは】

感染症は、病原微生物が私たちヒトに定着し、当該の微生物あるいは微生物の産生する代謝物で疾病を生じるさまを指します。そのため、微生物の発見と感染症の理解は、相互に関係しています。奇縁ですが、微生物の発見と観察には、歯科領域、正確にはデンタルプラークが重要な役割を果たしています。微生物を調べることができるようになったのは、顕微鏡あつてのことですが、顕微鏡発明者の Antony van Leeuwenhoek は最初にデンタルプラークを観察し、口腔細菌群をスケッチに顕しました³⁾。今風に表現すれば、バイオフィルムというところでしょう。同スケッチを閲覧すると、食渣と思われる物質に混じり歯周病原細菌と推察できるような微少構造物も複数描かれています。その後、数々の研究者・医学者の研究活動のもと、病原微生物が同定されていきます。そしてついには、Alexander Fleming が抗菌薬ペニシリンを発見し、細菌感染症の征圧が現実味を帯びるようになりました。しかし直ぐにも、抗菌薬の乱用により、薬

剤耐性菌が増加を始めます。MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) は、歯科医療従事者にとって最も有名な耐性菌でしょう⁴⁾。狭義の抗菌薬副反応はアレルギーや肝障害等ですが、広義の副反応として、MRSA 等の耐性菌出現と新興・再興感染症を挙げたいと思います。抗菌薬は「魔法の弾丸」とも称され賞され、病原細菌に勝ってきました⁵⁾。反動として、医療関係者に感染症は「完治できる」、そして「過去の疾病」、やがて「学ぶ重要度は低い」と思い込ませる事態を招きました。その結果に生じたのは、感染症スペシャリストの激減、医療関係者の感染予防への意識低下、等々です。これらの間隙を突くように起点を発した感染症が、あるいは復興した感染症が「新興・再興感染症」となります。高齢化社会の到来と共に、人口に占める易感染性宿主の比率が高まります。グローバル化の拡大に伴い、ヒトとモノの世界規模移動が増加します。そうすると、小規模な感染起点が直ちに大流行へと転じるわけです。大きな問題としては、初めての感染症 (= 新興感染症) や、長期間流行らなかった久々の感染症 (= 再興感染症) に対して、現在のヒトは免疫を有さないため重症化しやすく、かつ治療法も予防法も無いか流行遅れになっていることが議論されています。そこで続いての章からは、2つの新興・再興感染症を例示し、共に考察を加えていきたいと思っています。

【A 群レンサ球菌感染症】

一般には、「溶レン菌」と呼ばれる A 群溶血性レンサ球菌を起因微生物とする感染症です。歯学雑誌で最初に採り上げるのは、咽頭部に明瞭な腫脹や潰瘍形成を生じ、歯科の健康定期検診や歯科治療前の口腔内観察で初期発見が可能な疾病であるからです。溶レン菌は、古代中世の書物でも見出される産褥熱の原因菌でしたが、近代になり衛生環境が向上するに連れ婦人科の感染症としては衰退しました⁶⁾。ところが、約 30 年前に北アメリカ大陸やヨーロッパ大陸で、咽頭炎の中規模な流行を引き起こしました⁷⁾。プラザ合意がニュースとなり、ちょうどバブル経済やグローバル化という言葉が生まれ、航空機移動が全国レベルにまで日常化し、まさに我が国もボーダレス社会へと加速していった時期と重なります。そうした背景の元で、現代の溶レン菌感染症は、世界的流行と重症化へと転化します^{7~9)}。まず、我が国での罹患状況ですが、2000 年頃は年間約 10 万人の咽頭炎患者が推計されていました。「推計」と記したのは、溶レン菌感染症～そろそろ A 群レンサ球菌感染症と改めますが～は、厚生労働省の定める感染症法で「5 類感染症の定点把握疾患」に指定されており、人口割合に応じて国が定めた医療機関だけが報告義務を課せられ、最終的に

全人口比に換算して流行数を数値化しているからです。ちなみに、感染症のリスクや病原体の危険度としては、5 類は最も小さく、1 類は最も大きいことを示しています。さてその後、2010 年代に入ると、A 群レンサ球菌感染症は年間約 20 万人の咽頭炎患者数を計上させます。さらに現時点の最新データである 2015 年の通年集計値では、40 万人以上の咽頭炎患者の推計数です。「極めて」という修飾語を附してもおかしくない流行状況の再興感染症であることが伝わるかと推察します。この 40 万人/年以上の咽頭炎患者が、咳や会話で感染を拡げます。歯科医院での状況をシミュレートしていただくと、問診・口腔内精査・歯科治療行為の際に、歯科医療従事者や院内の近辺患者へと感染するリスクが高いことを予見してもらえるかと考えます。さらに困ったことに、現代の A 群レンサ球菌感染症は上述の咽頭炎 (再興感染症) の側面に加え、近世までは報告の無かった新たな致死性の高い病態 (新興感染症) を示し始めています。「劇症型」や「侵襲型」という接頭語が付き、劇症型 A 群レンサ球菌感染症・侵襲型 A 群レンサ球菌感染症と称されます。メディアでは、人食いバクテリアとセンセーショナルに報道されていますので、記憶されているかもしれませんが。残念なことに、我が国の劇症型の報告患者数は、毎年過去最高数を更新し続けています。そこでもう一度、本菌がご自身の歯科医療の場で感染拡大を生じた場合を想像してください。おそらくは、A 群レンサ球菌に関する知識を欲されることと推測いたします。

そこで続いては、A 群レンサ球菌の感染様式から順に、予防法と治療法に稿を展開していきます。A 群レンサ球菌は、飛沫により口腔や鼻腔から咽頭へ伝播します。咽頭には上皮細胞の物理的なバリアと唾液と粘膜の液成分の免疫機構が有り、一般的な微生物は定着することが困難です。しかしながら、A 群レンサ球菌はヒトの成分 (細胞外マトリックス) を細菌周囲に纏い付け、巧みに細胞内部へと侵入を果たします (図 1)¹⁰⁻²⁵⁾。分子擬

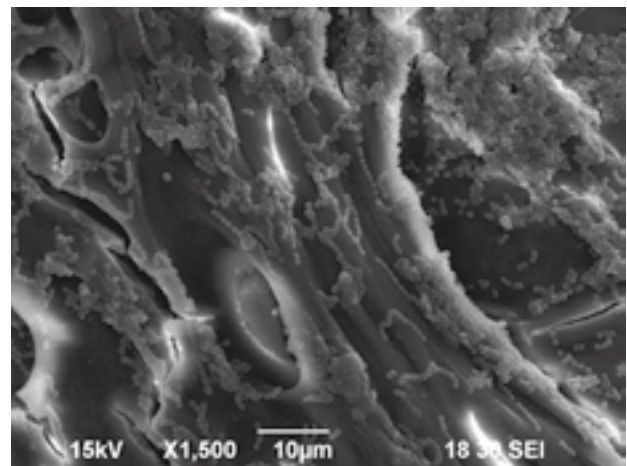


図 1 咽頭上皮細胞に付着侵入する A 群レンサ球菌。

態とも呼べるこの方略は²⁴⁾、細胞から血管や組織深部へと侵襲を続ける際にも有効活用されます¹²⁾。私たちヒトの体内には、免疫システムが複数種類存在し、侵入病原体を排除しています。A群レンサ球菌が致死になる要因は、免疫系を無効化する数多くのメカニズムを有するからであることも分かってきました。図2に示すように、A群レンサ球菌感染症の死亡症例では、免疫担当細胞が感染細菌の排除に動員されないことが頻見されます²⁶⁾。これまでの研究成果から、免疫細胞を傷害する毒素²⁷⁾、免疫細胞を動員する補体やサイトカインを分解すること(図3)²⁸⁾、免疫細胞に捕獲されることを攪乱する機構(図4)²⁹⁾が明らかになってきました。次には、これらの学術的知見をベースにしたワクチン開発などが求められますが、ワクチン候補を作出し動物実験に供した結果は、「予防できるが、副反応が大きい」でした³⁰⁻³²⁾。同様のデータは、私たちだけでなく国内外の研究グループが抱えるジレンマとなっています。そのため、現在までに実用化されているA群レンサ球菌ワクチンはありません。したがって、予防は手洗いと嗽、マスクの着用となります。その際には、歯科医院周辺の感染症流行動向を把握し、重点的に対策すべき時期を把

握するとより有効になります (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/>)。感染した場合の治療は、早期であれば抗菌薬がよく奏効します。MRSAとは異なり、ほとんどの抗菌薬が適応となりますが、ペニシリンやクリンダマイシンが国内外のガイドラインで推奨されています。最近で

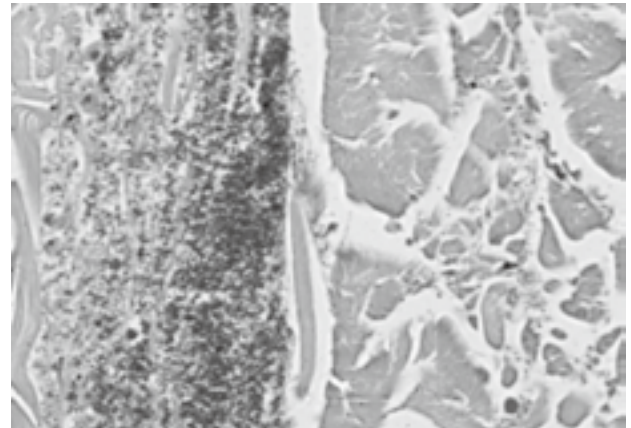


図2 劇症型A群レンサ球菌感染症患者の感染部位の病理組織切片。左には、濃染された細菌が多数観察される。一方で免疫細胞は認められない。

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SSI-9 (wild) | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| TR-9 ($\Delta scpA::aphA3$) | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| rGST-C5a-EGFP | + | + | + | - | - | - | + | + | + | + | - | - | - | - |
| rGST-EGFP | - | - | - | + | + | + | - | - | - | - | + | + | + | + |
| Anti-C5aBP IgG | + | - | - | + | - | - | - | - | + | - | - | + | - | - |
| Anti-ScpA IgG | - | + | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - |
| rScpA | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + | - | + | + |



図3 A群レンサ球菌の補体成分C5a分解実験。SSI-9はA群レンサ球菌。TR-9はタンパク分解酵素を遺伝的に欠失させたA群レンサ球菌。GSTは組換え精製のタンパク質断片。EGFPは緑色発光タンパク質。ScpAはA群レンサ球菌のタンパク分解酵素。Antiは抗体を表す。rは組換えタンパク質を表す。

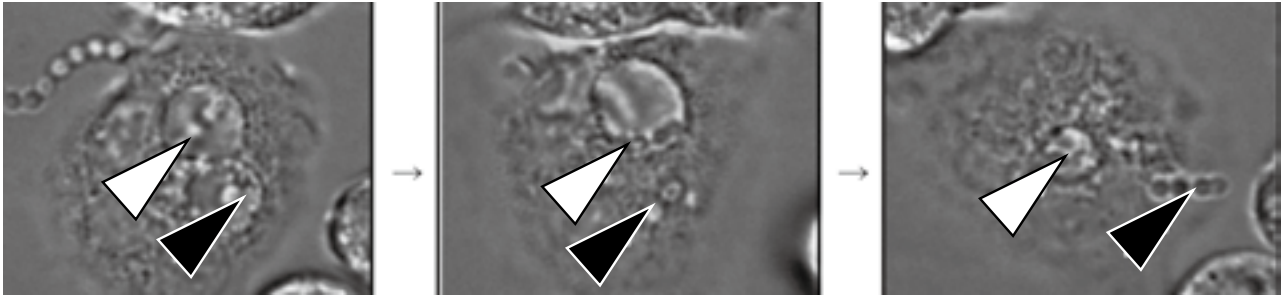


図4 免疫細胞の捕獲から逃れるA群レンサ球菌。左写真から右写真へ経時的に撮影した。白矢印のA群レンサ球菌は捕獲後に消化された一方、黒矢印のA群レンサ球菌は免疫細胞外へエスケープを果たした。

は、一部マクロライド系抗菌薬に対して、耐性菌の分離が報告されることもあります³³⁻³⁵⁾。早期対処ができなかった場合は、劇症型へと転じ死亡や感染組織の外科的切除になることがあります。そのため、繰り返しになりますが、口腔内検診の際に咽頭炎レベルでの早期発見をしてもらえればと願っています。実は、上述のA群レンサ球菌感染症咽頭炎の患者数倍加は、私たち医療従事者の早期発見力が高まったことも一因と推察されています。本稿を読まれた歯科医療従事者の方も早期発見にご協力いただき、重症化事例の早期抑制に寄与していただくことこそが、歯科プロフェッショナル専売の予防策と考えています。

【ペニシリン耐性肺炎球菌感染症】

2つめに採り上げる再興感染症の肺炎球菌感染症は、いわゆる肺炎の病態を呈します。肺炎は、この数年間に国民病の様相を示すほどに増加しています。背景にあるのは、やはり高齢化社会の進行です。必ずしも原因微生物は肺炎球菌であると限りませんが、肺炎での年間死亡者数は国内だけでも約10万です。その中で、口腔内微生物が誤嚥されて発症する誤嚥性肺炎が増加しています。医科領域では、重症化肺炎に進行してから患者が入院してくることもあり、大量の抗菌薬を使用し救命に努めざるを得ません。当然の帰結として、薬剤耐性の肺炎球菌が増大し院内感染の起因細菌へ転帰し、次なる治療を困難にしていきます³⁶⁾。難治化・長期化する肺炎治療は、医療費の膨張、患者QOLの低下、医師の激務へと悪循環のサイクルを加速させます。特に、ペニシリン耐性の肺炎球菌の分離が著しく、2016年4月1日付けで日本政府は具体名を挙げてペニシリン耐性肺炎球菌の対策も決定しました。臨床の場に立つ本稿読者には衝撃的でしょうが、あと4年で抗菌薬の使用を3分の2に減らす数値目標までが設定されました。言い換えると、極端な数値目標や追加ガイドラインの策定が急務なほどに、肺炎等の感染症が高齢化社会では問題になってきて

いるのです。そこで、歯科医療従事者の私たちが知るべきこと、行うべきことを点検したいと思います。肺炎球菌は、元来、弱い細菌だと考えます。類縁のう蝕原因細菌に準じ、実験室で肺炎球菌を培養するとすぐに死滅してしまうため、研究が進捗せずに戸惑います²³⁾。それ故でしょうか、肺炎球菌は外界から他細菌種の遺伝子を獲得し、あらたな形質を付加する能力に長けています³⁾。つまり、抗菌薬ペニシリンのストレスを与えると、元々の細菌種としての性質から今日の耐性化問題は予測できる事象だったといえます。すなわち、ペニシリン耐性肺炎球菌に対して、強力あるいは新たな抗菌薬への処方変更は、将来的な多剤耐性化を引き起こすリスク高い対応であることも理解してもらえたいと思います。このような医科領域での手詰まり感の中、一躍脚光を浴びているのが歯科医師・歯科衛生士です。高齢化社会の現在では、ペニシリン耐性肺炎球菌等の感染に脅かされる高齢者は、家庭だけで無く病院や介護施設で生活を送ることも多くなっています。日本の歯科グループが調査した国際的な研究成果で、口腔清掃が病院および介護施設における重症肺炎と肺炎死亡者の抑制に寄与することが示されました³⁷⁾。1999年に公表された学術論文でしたが、当時はペニシリンでの肺炎制御が成功していたこともあり、医科や行政では口腔清掃を励行せしめる政策の優先順位は高くなかったようです。しかし、肺炎球菌がペニシリン耐性化し再興した昨今の情勢で、再び肺炎予防と口腔清掃の関係が重要視されてきました。2015年度からは、厚生労働省が医師に対し、入院患者等の歯科紹介を勧め、保険手数の加算という処遇も始まっています。

【おわりに】

高齢化社会とグローバル化、歯科医師国家試験や歯科医師会でも頻繁に見聞きするキーワードです。一方で、感染症との相関にまで議論されることは、未だ多くは無いと感じています。本総説を読了していただくと、新興・再興感染症と高齢化社会・グローバル化と歯科医療との

密接な関わり合いが理解してもらえたと思います。特に、誤嚥性肺炎については、もうひとつの歯科キーワードである多職種連携にも繋がりを見出せたかと考えます。これからの歯科医療人にとっては、感染症の十分な理解と正しい対処が益々重要になっていくと確信しています。

【文 献】

- 1) 嶋田昌彦ら歯学調査研究チーム:歯学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂に向けた歯学調査研究チーム第1回会議報告. 文部科学省, 2016.
- 2) 安倍晋三ら感染症対策関係閣僚会議:感染症対策基本計画, 内閣府, 2016.
- 3) 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸:口腔微生物学・免疫学(第4版), 東京:医歯薬出版, 2015.
- 4) 日本化学療法学会, 日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会:MRSA 感染症の治療ガイドライン, 東京:日本化学療法学会, 日本感染症学会, 2013.
- 5) Southwick FS:感染症診療スタンダードマニュアル. 青木眞, 喜舎場朝和(監), 東京:羊土社, 2007.
- 6) 渡辺治雄, 清水可方:劇症型 A 群レンサ球菌感染症, 東京:近代出版, 1997.
- 7) Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A: N Engl J Med, 321: 1-7, 1989.
- 8) Cunningham MW: Pathogenesis of group A streptococcal infections: Clin Microbiol Rev, 13: 470-511, 2000.
- 9) Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M: The global burden of group A streptococcal diseases: Lancet Infect Dis, 5: 685-694, 2005.
- 10) Terao Y, Kawabata S, Kunitomo, E, Murakami J, Nakagawa., and Hamada S: Fba, a novel fibronectin-binding protein from *Streptococcus pyogenes*, promotes bacterial entry into epithelial cells, and the *fba* gene is positively transcribed under the Mga regulator. Mol Microbiol 42: 75-86, 2001.
- 11) Kawabata S, Kunitomo E, Terao Y, Nakagawa I, Kikuchi K, Totsuka K and Hamada S: Systemic and mucosal immunization with fibronectin-binding protein FBP54 induce protective immune responses against *Streptococcus pyogenes* challenge. Infect Immun, 69: 924-930, 2001.
- 12) Terao Y, Kawabata S, Kunitomo E, Nakagawa I, and Hamada S: Novel laminin-binding protein of *Streptococcus pyogenes*, Lbp, is involved in adhesion to epithelial cells. Infect Immun, 70: 993-997, 2002.
- 13) Terao, Y, Kawabata S, Nakata M, Nakagawa I, and Hamada S: Molecular characterization of a novel fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes* strains isolated from toxic shock-like syndrome patients. J Biol Chem, 277: 47428-47435, 2002.
- 14) Kawabata S, Tamura Y, Murakami J, Terao Y, Nakagawa I and Hamada S: A novel, anchorless streptococcal surface protein. Biochem Biophys Research, 296: 1329-1333, 2002.
- 15) Kaito C, Kurokawa K, Matsumoto M, Terao Y, Kawabata S, Hamada S. and Sekimizu K: Silkworm-pathogenic bacteria infection model for identification of novel virulence genes. Mol Microbiol, 56: 934-944, 2005.
- 16) Okamoto S, Terao Y, Hasuike K, Hamada S, and Kawabata S: A novel streptococcal leucine zipper protein (Lzp) that binds to human immunoglobulins. Biochem Biophys Res Commun, 377: 1128-1134, 2008.
- 17) Kunitomo E, Terao Y, Okamoto S, Rikimaru T, Hamada S, and Kawabata S: Molecular and biological characterization of histidine triad protein in group A streptococci. Microbes Infect, 10: 414-423, 2008.
- 18) Nakata M, Köller T, Moritz K, Ribardo D, Jonas L, McIver KS, Sumitomo T, Terao Y, Kawabata S, Podbielski A and Kreikemeyer B: Mode of expression and functional characterization of FCT-3 pilus region encoded proteins in the *Streptococcus pyogenes* serotype M49. Infect Immun, 77: 32-44, 2009.
- 19) Sumitomo T, Nakata M, Higashino M, Jin Y, Terao Y, Fujinaga Y, and Kawabata S: Streptolysin S contributes to group A streptococcal translocation across an epithelial barrier. Biol Chem, 286: 2750-2761, 2011.
- 20) Nakata M, Kimura KR, Sumitomo T, Wada S, Sugauchi A, Oki E, Higashino M, Kreikemeyer B, Podbielski A, Okahashi N, Hamada S, Isoda R, Terao Y, and Kawabata S: Assembly mechanism of FCT type 1 pili in serotype M6 *Strepto-*

- coccus pyogenes*. J Biol Chem, 286: 37566-37577, 2011.
- 21) Murakami J, Terao Y, Morisaki I, Hamada S, and Kawabata S: Group A streptococcus adheres to pharyngeal epithelial cells with salivary proline-rich proteins via GrpE chaperone protein. J Biol Chem, 287: 22266-22275, 2012.
 - 22) Kimura KR, Nakata M, Sumitomo T, Kreikemeyer B, Podbielski A, Terao Y, and Kawabata S: Involvement of T6 pili in biofilm formation by serotype M6 *Streptococcus pyogenes*. J Bacteriol, 194: 804-812, 2012.
 - 23) Sumitomo T, Nakata M, Yamaguchi M, Terao Y, and Kawabata S: S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. J Med Microbiol, 61: 101-108, 2012.
 - 24) Yamaguchi M, Terao Y, and Kawabata S: The virulence factors and pathogenic mechanisms on *Streptococcus pyogenes*. Cell Microbiol, 15: 503-511, 2013.
 - 25) Sumitomo T, Nakata M, Higashino M, Terao Y, and Kawabata S: Group A streptococcal cysteine protease cleaves epithelial junctions and contributes to bacterial translocation. J Biol Chem, 288: 13317-13324, 2013.
 - 26) Terao Y, Mori Y, Yamaguchi M, Shimizu Y, Ooe K, Hamada S, and Kawabata S: Group A streptococcal cysteine protease degrades C3 (C3b) and contributes to evasion of innate immunity. J Biol Chem, 283: 6253-6260, 2008.
 - 27) Kurosawa M, Oda M, Domon H, Saitoh I, Hayasaki H, and Terao Y: *Streptococcus pyogenes* CAMP factor attenuates phagocytic activity of RAW 264.7 cells. Microbes Infect, 18: 118-127, 2016.
 - 28) Honda-Ogawa M, Ogawa T, Terao Y, Sumitomo T, Nakata M, Ikebe K, Maeda Y, and Kawabata S: Cysteine proteinase from *Streptococcus pyogenes* enables to evade innate immunity via degradation of complement factors. J Biol Chem, 288: 15854-15864, 2013.
 - 29) Terao Y, Yamaguchi M, Hamada S, and Kawabata S: Multifunctional glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Streptococcus pyogenes* is essential for evasion from neutrophils. J Biol Chem, 281: 14215-14223, 2006.
 - 30) Terao Y, Okamoto S, Kataoka K, Hamada S, and Kawabata S: Protective immunity against *Streptococcus pyogenes* challenge in mice after immunization with fibronectin-binding protein. J Infect Dis, 192: 2081-2091, 2005.
 - 31) Okamoto S, Tamura Y, Terao Y, Hamada S, and Kawabata S: Systemic immunization with streptococcal immunoglobulin-binding protein Sib35 induces protective immunity against group A *Streptococcus* challenge in mice. Vaccine, 23: 4852-4859, 2005.
 - 32) Okamoto S, Terao Y, Tamura Y, Hamada S, and Kawabata S: Streptococcal immunoglobulin-binding protein Sib35 exerts stimulatory and mitogenic effects toward mouse B lymphocytes. FEMS Microbiol Lett, 281: 73-80, 2008.
 - 33) Ogawa T, Terao Y, Okuni H, Ninomiya K, Sakata H, Ikebe K, Maeda Y, and Kawabata S: Biofilm formation or internalization into epithelial cells enable *Streptococcus pyogenes* to evade antibiotic eradication in patients with pharyngitis. Microb Pathog, 51: 58-68, 2011.
 - 34) Ogawa T, Terao Y, Sakata H, Okuni H, Ninomiya K, Ikebe K, Maeda Y, and Kawabata S: Epidemiological characterization of *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with multiple onsets of pharyngitis. FEMS Microbiol Lett, 318: 143-151, 2011.
 - 35) Murakami J, Kawabata S, Terao Y, Kikuchi K, Totsuka K, Tamaru A, Katsukawa C, Moriya K, Nakagawa I, Morisaki I, and Hamada S: Distribution of emm genotypes and superantigen genes of *Streptococcus pyogenes* isolated in Japan from 1994 to 1999. Epidemiol Infect, 128: 397-404, 2002.
 - 36) 藤谷順子, 鳥羽研二: 誤嚥性肺炎, 東京: 医歯薬出版, 2012.
 - 37) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H: Oral care and pneumonia. Oral care working group. Lancet, 7: 515, 1999.